

549321

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 9 月 30 日 (30.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/082715 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 45/00, A61P 1/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/003662

(22) 国際出願日: 2004 年 3 月 18 日 (18.03.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-077467 2003 年 3 月 20 日 (20.03.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 堀添 達央 (HORI-ZOE, Tatsuo).

(74) 代理人: 古谷 聡, 外 (FURUYA, Satoshi et al.); 〒1030007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8 浜町花長ビル 6 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CONCOMITANT DRUG AS THERAPEUTIC AGENT FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

(54) 発明の名称: 炎症性腸疾患治療剤としての併用医薬

(57) Abstract: A drug having enhanced efficacy against inflammatory bowel diseases, such as ulcerative colitis and Crohn's disease. In particular, a therapeutic agent for inflammatory bowel diseases comprising active ingredient (a) consisting of at least one compound having inflammation inhibiting activity selected from the group consisting of an aminosalicilic acid derivative, an antiinflammatory glucocorticoid, an immunosuppressive compound, an anti-TNF α antibody, a neurohypophysial hormone and an antiinfective compound, combined with active ingredient (b) consisting of at least one compound having PPAR γ agonist activity. In the application of this therapeutic agent for inflammatory bowel diseases, compound (a) and compound (b) can be administered simultaneously, separately or with intervals.

(57) 要約: 本発明の目的は、潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患により効果のある医薬を提供することを目的とする。詳しくは、(a) 活性成分としてアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物、抗 TNF α 抗体、脳下垂体ホルモンおよび抗感染作用を有する化合物からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分として 1 または 2 以上の PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物 (a) および化合物 (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤を提供する。

WO 2004/082715 A1

明細書

炎症性腸疾患治療剤としての併用医薬

発明の属する技術分野

本発明は、炎症性腸疾患の治療に有用な、PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物と他の炎症抑制作用を有する化合物（アミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物、抗TNF α 抗体、脳下垂体ホルモン、抗感染作用を有する化合物など）からなる炎症性腸疾患治療剤に関する。

従来技術

PPAR γ アゴニストは、潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患に有用であることに関して以下の報告がある。

①PPAR γ アゴニストであるチアゾリジン誘導体が単核球の炎症性サイトカインの産生を抑制することが開示されている（米国特許第 5925657 号公報）。

②マウスTNBS誘発大腸炎、マウスDSS誘発大腸炎等の実験的大腸炎において、PPAR γ アゴニストであるロジグリタゾン等の単独投与により実験的大腸炎が部分的に抑制されることが報告されている（J Exp Med 2001; 193: p827-38、J Clin Invest 1999; 104: p383-9）。

③その他PPAR γ アゴニストが潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患に有用であること、もしくはその可能性に関して報告されている（W002/100812、W002/080899号）。

潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患の治療法として、アミノサリチル酸誘導体や抗炎症糖質コルチコイドを用いた対症療法が基本に行われている。近年は免疫抑制剤や抗TNF α 抗体製剤などを用いた新たな治療も注目を集めている（日本臨床、第60巻3号、p. 480-486、2002年）。

しかしながら、治療効果、副作用などの点から炎症性腸疾患の治療のための満足する医薬は見出されていない（日本臨床、第60巻3号、p. 531-538、2002年）。

PPAR γ アゴニストであるロジグリタゾンを経アミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイドかつ/または免疫抑制剤と併用について報告がある。しかしながら、この報告においてPPAR γ アゴニスト単独投与との比較が開示されておらず、併用することによる効果については記載がない (Am J Gastroenterol 2001; 96: 3323-8)。

本発明の目的は、潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患に、より効果のある医薬を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、上記した状況に鑑み、PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物と他の炎症抑制作用を有する化合物 (アミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物、抗TNF α 抗体、脳下垂体ホルモン剤、抗感染作用を有する化合物など) を併用することにより、潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患に優れた効果のある医薬を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

1 (a) 活性成分としてアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物、抗TNF α 抗体、脳下垂体ホルモンおよび抗感染作用を有する化合物からなる群から選ばれる1または2以上の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分として1または2以上のPPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物 (a) および化合物 (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤；

〔2〕 (a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物および抗TNF α 抗体からなる群から選ばれる1または2以上の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分としての1または2以上のPPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物 (a) および化合物 (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤；

〔3〕 (a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体および免疫抑制作用を有

する化合物からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分としての 1 または 2 以上の PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物 (a) および化合物 (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤；

〔4〕 PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物が、白血球除去療法または顆粒球除去療法において用いる PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物である、前記

〔1〕記載の炎症性腸疾患治療剤；

〔4-2〕 白血球除去療法または顆粒球除去療法において用いる PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を含有してなる炎症性腸疾患治療剤；

〔5〕 PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物が、

(1) 2-イソプロポキシ-3-[3-(〔4-(トリフルオロメチル)ベンジル〕オキシエタンイミドイル)フェニル]プロパン酸、

(2) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(S)-ヒドロキシプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(3) 3-(3-{2(R)-ヒドロキシ-3-[4-クロロフェノキシ]プロポキシ}フェニル)-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(4) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-ヒドロキシプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(5) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(6) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2(S)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(7) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(8) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(S)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(9) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

- (10) 3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2 (S) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (11) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、
- (12) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、
- (13) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、
- (14) 3- (3- {[3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ] メチル} フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (15) 3- {[3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ] フェニル} -2-イソプロポキシプロパン酸、
- (16) 3- ({4- [5- (ベンゾ [1, 3] ジオキソリル)] カルバモイルオキシメチル} フェニル) -2-イソプロポキシプロパン酸、
- (17) 3- {3- [3- (4-クロロフェニル) -2-プロピニルオキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (18) 3- {[3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (19) 3- (3- {2 (R) -ヒドロキシ-3- [2-ブロモ-4-メチルフェノキシ] プロポキシ} フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (20) 3- {[4- (4-エトキシフェニル) カルバモイルオキシメチル] フェニル} -2-イソプロポキシプロパン酸、
- (21) 2-イソプロポキシ-3- [4- (2- {[4- (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイルオキシ} エチル) フェニル] プロパン酸、
- (22) 3- [3- ([2, 4-ジクロロベンゾイル] アミノメチル) -4-メトキシフェニル] -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (23) 3- [3- ([2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノメチル) -4-メトキシフェニル] -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(24) 2-エトキシ-3-(2-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エトキシ}-4-ピリジル)プロパン酸、

(25) 3-(2-{2-[4-(第三ブチル)フェノキシ]エトキシ}-4-ピリジル)-2-エトキシプロパン酸、

(26) 3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-2,4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸、

(27) 3-(7-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロパン酸、

(28) 3-(7-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロパン酸、

(29) 2-(3-{[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル}-4-エトキシベンジル)テトラヒドロ-2-フランカルボン酸、

(30) 2-(3-{[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル}-4-エトキシベンジル)テトラヒドロ-2-フランカルボン酸、

(31) ピオグリタゾン、

(32) ネットグリタゾン (Netoglitazone)、

(33) テサグリタザール (Tesaglitazar)、

(34) 5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド、

(35) 5-[4-(6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン、

(36) 4-[4-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸および

(37) (4-メトキシフェノキシカルボニル-[4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]ベンジル]アミノ)酢酸

からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、前記

[1] ~ [4] いずれか1記載の炎症性腸疾患治療剤；

[6] PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物が、

(1) 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシエタンイミドイル)フェニル]プロパン酸、

(2) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(3) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(4) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2(S)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(5) 2(S)-イソプロポキシ-3-{3-[4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル]フェニル}プロパン酸、

(6) 3-(3-{[3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(7) ピオグリタゾン、

(8) ネットグリタゾン (Netoglitazone)、

(9) テサグリタザール (Tesaglitazar)、

(10) 5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド、

(11) 5-[4-(6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン、

(12) 4-[4-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸および

(13) (4-メトキシフェノキシカルボニル-[4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)エトキシ]ベンジル]アミノ)酪酸

からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、前記

[1] ~ [4] いずれか1記載の炎症性腸疾患治療剤。

[7] PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物が、

(1) 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]

オキシエタンイミドイル) フェニル] プロパン酸、

(2) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (S) -ヒドロキシプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(3) 3- (3- {2 (R) -ヒドロキシ-3- [4-クロロフェノキシ] プロポキシ} フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(4) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (R) -ヒドロキシプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(5) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (R) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(6) 3- {3- [3- (4-クロロフェノキシ) -2 (S) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(7) 3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2 (R) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(8) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (S) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(9) 3- {3- [3- (4-クロロフェノキシ) -2 (R) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(10) 3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2 (S) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(11) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、

(12) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、

(13) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、

(14) 3- (3- {[(3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(15) 3- {[3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル-

4-エトキシ} フェニル} - 2-イソプロポキシプロパン酸、

(16) 3-({4-[5-(ベンゾ[1,3]ジオキソリル)]カルバモイルオキシメチル} フェニル) - 2-イソプロポキシプロパン酸、

(17) 3-{3-[3-(4-クロロフェニル)-2-プロピニルオキシ] フェニル} - 2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(18) 3-{[3-(2,4-ジクロロフェニル)カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ] フェニル} - 2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(19) 3-(3-{2(R)-ヒドロキシ-3-[2-プロモ-4-メチルフェノキシ]プロポキシ} フェニル) - 2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(20) 3-{[4-(4-エトキシフェニル)カルバモイルオキシメチル] フェニル} - 2-イソプロポキシプロパン酸、

(21) 2-イソプロポキシ-3-[4-(2-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイルオキシ}エチル)フェニル]プロパン酸、

(22) 3-[3-([2,4-ジクロロベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル] - 2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(23) 3-[3-([2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル] - 2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(24) 2-エトキシ-3-(2-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エトキシ}-4-ピリジル)プロパン酸、

(25) 3-(2-{2-[4-(第三ブチル)フェノキシ]エトキシ}-4-ピリジル) - 2-エトキシプロパン酸、

(26) 3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-2,4-ジメトキシフェニル) - 2-イソプロポキシプロパン酸、

(27) 3-(7-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチルベンゾ[b]フラン-5-イル) - 2-イソプロポキシプロパン酸、

(28) 3-(7-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル) - 2-イソプロポキシプロパン酸、

(29) 2-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル)-4-エトキシベンジル) テトラヒドロ-2-フランカルボン酸および

(30) 2-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル)-4-エトキシベンジル) テトラヒドロ-2-フランカルボン酸

からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、前記

[1] ~ [4] いずれか1記載の炎症性腸疾患治療剤；

[8] PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物が、

(1) 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル) ベンジル] オキシエタンイミドイル) フェニル] プロパン酸、

(2) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ) -2(R)-フルオロプロポキシ] フェニル} -2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(3) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ) -2(R)-フルオロプロポキシ] フェニル} -2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(4) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2(S)-フルオロプロポキシ] フェニル} -2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(5) 2(S)-イソプロポキシ-3-{3-[(4-トリフルオロメトキシベンジル) オキシカルボニルアミノ] メチル] フェニル} プロパン酸および

(6) 3-(3-{[3-トリフルオロメトキシベンジル) オキシカルボニルアミノ] メチル} フェニル) -2(S)-イソプロポキシプロパン酸からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、前記 [1] ~ [4] いずれか1記載の炎症性腸疾患治療剤；

[8-2] PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物が、

3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2(S)-フルオロプロポキシ] フェニル} -2(S)-イソプロポキシプロパン酸および

3-(3-{[3-トリフルオロメトキシベンジル) オキシカルボニルアミノ] メチル} フェニル) -2(S)-イソプロポキシプロパン酸

からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、前記

[1] ~ [4] いずれか1記載の炎症性腸疾患治療剤；

〔9〕 PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物が、3-〔3-〔3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2-(S)-フルオロプロポキシ〕フェニル〕-2-(S)-イソプロポキシプロパン酸もしくはその塩またはそれらの水和物である、前記〔1〕～〔4〕いずれか1記載の炎症性腸疾患治療剤；

〔10〕 アミノサリチル酸誘導体が

- ①スルファサラジン、
- ②メサラジン (Mesalazine)、
- ③オルサラジン (Olsalazine) または
- ④バルサラジド (Balsalazide)

である、前記〔1〕～〔3〕いずれか1記載の炎症性腸疾患治療剤；

〔11〕 抗炎症糖質コルチコイドが

- ①プレドニゾン、
- ②ベタメサゾン、
- ③ヒドロコルチゾン、
- ④酢酸コルチゾン、
- ⑤メチルプレドニゾン、
- ⑥プレドニゾンまたは
- ⑦ブデソニド (Budesonide)

である、前記〔1〕または〔2〕項記載の炎症性腸疾患治療剤；

〔12〕 免疫抑制作用を有する化合物が

- ①シクロスポリン、
- ②アザチオプリン、
- ③6-メルカプトプリン、
- ④タクロリムスまたは
- ⑤メトトレキセート

である前記〔1〕～〔3〕いずれか1記載の炎症性腸疾患治療剤；

〔13〕 抗TNF α 抗体が

- ①インフリキシマブ (Infliximab)、

②エタネルセプト (Etanercept)、

③CDP-571、

④アダリムマブ (Adalimumab) または

⑤CDP-870

に含まれる抗体である、前記〔1〕または〔2〕記載の炎症性腸疾患治療剤；

〔14〕 抗感染作用を有する化合物が

①メトロニダゾール、

②クラリスロマイシン、

③トブラマイシン、

④塩酸シプロフロキサシン、

⑤アンピシリン

⑥セファゾリン

⑦オフロキサシンまたは

⑧レボフロキサシン

である、前記〔1〕記載の炎症性腸疾患治療剤；

〔15〕 脳下垂体ホルモンが、酢酸テトラコサチドである前記〔1〕記載の炎症性腸疾患治療剤；

〔16〕 アミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物および抗TNF α 抗体からなる群が、スルファサラジン、メサラジン (Mesalazine)、プレドニゾロン、ベタメサゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、シクロスポリンおよびタクロリムスからなる群である前記〔2〕記載の炎症性腸疾患治療剤；

〔17〕 アミノサリチル酸誘導体および免疫抑制作用を有する化合物からなる群から選ばれる1の炎症抑制作用を有する化合物が、スルファサラジンまたはシクロスポリンである前記〔3〕記載の炎症性腸疾患治療剤；

〔18〕 (a)活性成分としてスルファサラジンおよびシクロスポリンからなる群から選ばれる1の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分として3-〔3-〔3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2(S)-フルオロプロポキシ〕

フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸もしくはその塩またはそれらの水和物であるPPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物(a)および化合物(b)を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤；

〔19〕 炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎である前記〔1〕～〔17〕いずれか1記載の治療剤；

〔20〕 炎症性腸疾患が、クローン病である前記〔1〕～〔17〕いずれか1記載の治療剤；

〔21〕 (a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物、抗TNF α 抗体、脳下垂体ホルモンおよび抗感染作用を有する化合物からなる群から選ばれる1または2以上の炎症抑制作用を有する化合物と(b) 活性成分としての1または2以上のPPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物(a)および化合物(b)を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療キット；

〔22〕 有効量の前記〔1〕～〔18〕いずれか1記載の治療剤を投与することを含む、炎症性腸疾患の治療方法；または

〔23〕 炎症性腸疾患の治療剤の製造における前記〔1〕～〔18〕いずれか1記載の治療剤の使用に関する。

本発明は、前記〔1〕に記載した化合物(a)および化合物(b)との組み合わせよりなる炎症性腸疾患治療剤を提供する。

本発明はまた、前記〔1〕に記載した化合物(a)および化合物(b)との組み合わせの、炎症性腸疾患治療剤製造の用途を提供する。

本発明は更にまた、前記〔1〕に記載した化合物(a)および化合物(b)との組み合わせの薬理学的有効量を患者に投与して、炎症性腸疾患を治療する方法を提供する。

前記「化合物(a)および化合物(b)との組み合わせ」として好ましくは、化合

物 (a) および化合物 (b) を同時に、別々にまたは経時的に投与することである。

本明細書において、「(a) 活性成分としてアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物、抗TNF α 抗体、脳下垂体ホルモンおよび抗感染作用を有する化合物からなる群から選ばれる1または2以上の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分として1または2以上のPPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物 (a) および化合物 (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤。」とは、1または2以上の上記化合物 (a) と1または2以上の上記化合物 (b) を組み合わせた炎症性腸疾患治療剤を意味し、当該炎症性腸疾患治療剤に含まれる各化合物の投与量、投与回数、投与形態、製剤の形態および投与タイミング等は、患者の年齢、体重、性別、症状の程度、用いる他の治療剤の種類、投与量等に応じて、各化合物でそれぞれ独立して適宜選択し、用いることができる治療剤を意味する。

本明細書において、「(a) 活性成分としてアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物、抗TNF α 抗体、脳下垂体ホルモンおよび抗感染作用を有する化合物からなる群から選ばれる1または2以上の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分として1または2以上のPPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物 (a) および化合物 (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤」として好ましくは、「(a) 活性成分としてアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物、抗TNF α 抗体、脳下垂体ホルモンおよび抗感染作用を有する化合物からなる群から選ばれる1の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分として1のPPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物 (a) および化合物 (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤」である。

本明細書において、「(a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物および抗TNF α 抗体からなる群か

ら選ばれる 1 または 2 以上の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分としての 1 または 2 以上の PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物 (a) および化合物 (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤」として好ましくは、「(a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物および抗 TNF α 抗体からなる群から選ばれる 1 の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分としての 1 の PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物 (a) および化合物 (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤」である。

本明細書において、「(a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体および免疫抑制作用を有する化合物からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分としての 1 または 2 以上の PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物 (a) および化合物 (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤」として好ましくは、「(a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体および免疫抑制作用を有する化合物からなる群から選ばれる 1 の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分としての 1 の PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物 (a) および化合物 (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤」である。

上記化合物 (a) および上記化合物 (b) において、各化合物の投与剤型には、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、浣腸剤、注射剤（静脈内注射剤、皮下注射剤、筋肉内注射剤、点滴注射剤等）、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤およびローション剤などから、各化合物で最適な剤型をそれぞれ独立して適宜選択することができる。

上記化合物 (a) および上記化合物 (b) において、各化合物の投与形態は、経口、注射（静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射、点滴注射等）、外皮投与、局所（坐剤、浣腸剤、注腸剤等）投与、吸入投与などから各化合物で最適な剤型をそれぞれ独立して適宜選択することができる。

上記化合物 (a) および上記化合物 (b) において、各化合物の投与(使用)のタイミングは、同時でも別々(時間差をおいて)でも良く、各医薬の投与を経時的に行ってもよく、また各化合物で最適な投与タイミング(1日の投与回数、投与量など)をそれぞれ独立して適宜選択することができる。

上記化合物 (a) および上記化合物 (b) において、各化合物の投与量は、患者の疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-6000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-100mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1 μ g/kg-3000 μ g/kgが好ましく、より好ましくは約3 μ g/kg-1000 μ g/kgである。

本発明の炎症性腸疾患治療剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に上記化合物 (a) および上記化合物 (b) が組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、

- ① 各化合物を組み合わせて単剤として製剤化して得られる炎症性腸疾患治療剤または
- ② 各化合物を別々に製剤化して得られる医薬の組合せ、などをあげることができる。

製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性

剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等；着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

経口剤は、有効成分に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。シロップ剤、注射剤等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能である。懸濁化剤における好適な例として

は、メチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。

本明細書において、炎症性腸疾患とは、潰瘍性大腸炎、クローン病、感染性大腸炎、薬剤起因性大腸炎、虚血性大腸炎、放射線性大腸炎、腸結核、腸梅毒などの炎症性の腸疾患を意味する。

本明細書において、アミノサリチル酸誘導体とは、

- ①スルファサラジン（第 14 改正日本薬局方解説書、C-1374）（The Merck Index、13th Edition、No. 9028）、
 - ②メサラジン（Mesalazine）（The Merck Index、13th Edition、No. 5931）、
 - ③オルサラジン（Olsalazine）（The Merck Index、13th Edition、No. 6911）
 - ④バルサラジド（Balsalazide）（The Merck Index、13th Edition、No. 947）
- などを意味する。

本明細書において、抗炎症糖質コルチコイドとは、副腎皮質から分泌されるステ

ロイドホルモンの中で糖質代謝に関係するホルモンおよび同様の作用を持つ合成物質を意味する（副腎皮質ホルモン剤または合成副腎皮質ホルモン剤）。

例えば具体的には、

- ①プレドニゾロン（第14改正日本薬局方解説書、C-2537）
 - ②ベタメサゾン（第14改正日本薬局方解説書、C-2620、C-1143 または C-1527）
 - ③ヒドロコルチゾン（第14改正日本薬局方解説書、C-2319、C-1301、C-1354 または C-2988）
 - ④酢酸コルチゾン（第14改正日本薬局方解説書、C-1339）
 - ⑤メチルプレドニゾロン（第14改正日本薬局方解説書、C-2871）
 - ⑥プレドニゾン（第14改正日本薬局方解説書、B-905）
 - ⑦ブデソニド（Budesonide）（The Merck Index、13th Edition、No. 1454）
- などを意味する。

本明細書において、免疫抑制作用を有する化合物とは、

- ①シクロスポリン（第14改正日本薬局方解説書、C-1445）
 - ②アザチオプリン（第14改正日本薬局方解説書、C-23 または 28）
 - ③6-メルカプトプリン（第14改正日本薬局方解説書、C-2920）
 - ④タクロリムス（The Merck Index、13th Edition、No. 9117）
 - ⑤メトトレキセート（第14改正日本薬局方解説書、C-2890）
- などを意味する。

本明細書において、抗TNF α 抗体とは、

- ①インフレキシマブ（Infliximab）（The Merck Index、13th Edition、No. 4995）（CAS No. 170277-31-3）
 - ②エタネルセプト（Etanercept）（The Merck Index、13th Edition、No. 3747）
 - ③CDP-571（Gastroenterology、vol. 120、p. 1330-1338、2001年）
 - ④アダリムマブ（Adalimumab）（CAS No. 331731-18-1）
 - ⑤CDP-870（Rheumatology、vol. 41、p. 1133-1137、2002年）
- などに含まれるの抗体を意味する。（日本臨床、第60巻3号、p. 480-486、2002年）

本明細書において、脳下垂体ホルモン剤とは、酢酸テトラコサクチドなどの

脳下垂体ホルモンを含有する治療剤を意味する。

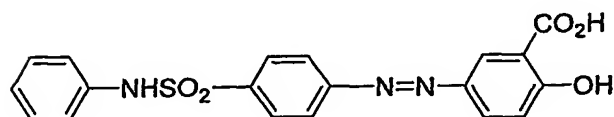
本明細書において、抗感染作用を有する化合物とは、

- ①メトロニダゾール（第 14 改正日本薬局方解説書、C-2896）、
- ②クラリスロマイシン（第 14 改正日本薬局方解説書、C-1195）、
- ③トブラマイシン（第 14 改正日本薬局方解説書、C-2033）、
- ④塩酸シプロフロキサシン（The Merck Index、13th Edition、No. 2337）、
- ⑤アンピシリン（第 14 改正日本薬局方解説書、C-190、C-192 または 193）、
- ⑥セファゾリン（第 14 改正日本薬局方解説書、C-1756 または 1762）、
- ⑦オフロキサシン（CAS. No. 82419-36-1）、
- ⑧レボフロキサシン（CAS. No. 100986-85-4）などを意味する。

本明細書において、白血球除去療法とは、体外に取り出した患者血液中の白血球を極細ポリエステル繊維を充填した白血球除去器（セルソーバー、旭メディカル製）に接触させ、分画非特異的に白血球を除去する膜式白血球系細胞除去療法を意味する（日本臨床、第 57 巻 11 号、p. 2496-2502、1999 年）。

本明細書において、顆粒球除去療法とは、体外に取り出した患者血液中の白血球を酢酸セルロースビーズを充填したカラム（G-1 カラム）に患者血を通過させることによって顆粒球を選択的に吸着・除去する方法を意味する（日本臨床、第 57 巻 11 号、p. 2496-2502、1999 年）。

本明細書において、スルファサラジンとは、



で表わされる化合物である

2-Hydroxy-5-[[4-[(2-pyridinylamino)sulfonyl]phenyl]azo]benzoic acid（第 14 改正日本薬局方解説書、C-1374）（The Merck Index、13th Edition、No. 9028）もしくはその塩またはそれらの水和物を意味する。

本明細書における「組み合わせてなる炎症性腸疾患治療剤」においてスルファサラジンを用いる場合、スルファサラジンの投与量、投与回数、投与形態、製剤の形

態および投与タイミング等は、患者の年齢、体重、性別、症状の程度、用いる他の治療剤の種類、投与量等に応じて適宜選択することができるが、具体的には例えば、以下のように投与することができる。

①経口投与；1000～6000 (mg/day)

②局所投与(坐剤)；1000～2000 (mg/day)

本明細書において、シクロスポリンとは、第14改正日本薬局方解説書、C-1445記載のサイクロスポリンAもしくはその塩またはそれらの水和物(The Merck Index 13th Edition, No2781)を意味する。

本明細書における「組み合わせてなる炎症性腸疾患治療剤」においてシクロスポリンを用いる場合、シクロスポリンの投与量、投与回数、投与形態、製剤の形態および投与タイミング等は、患者の年齢、体重、性別、症状の程度、用いる他の治療剤の種類、投与量等に応じて適宜選択することができるが、具体的には例えば、以下のように投与することができる。

①静脈注射投与；1～5 mg / kg

②経口投与；4～8 mg / kg

本明細書において、PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物とは、WO 02/100812記載の一般式(I)で表わされる化合物など、PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物であれば特に限定されない。

PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物の好適例としては、

(1) 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシエタンイミドイル)フェニル]プロパン酸、

(2) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(S)-ヒドロキシプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(3) 3-(3-{2(R)-ヒドロキシ-3-[4-クロロフェノキシ]プロポキシ}フェニル)-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(4) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-ヒドロキシプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(5) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロ

- ロポキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (6) 3 - {3 - [3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 (S) - フルオロプロポキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (7) 3 - {3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェノキシ) - 2 (R) - フルオロプロポキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (8) 3 - {3 - [3 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) - 2 (S) - フルオロプロポキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (9) 3 - {3 - [3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 (R) - フルオロプロポキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (10) 3 - {3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェノキシ) - 2 (S) - フルオロプロポキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (11) 2 (S) - イソプロポキシ - 3 - {3 - [(4 - トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、
- (12) 2 (S) - イソプロポキシ - 3 - {3 - [(3 - トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、
- (13) 2 (S) - イソプロポキシ - 3 - {3 - [(4 - トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、
- (14) 3 - (3 - {[3 - トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ] メチル} フェニル) - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (15) 3 - {[3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル - 4 - エトキシ] フェニル} - 2 - イソプロポキシプロパン酸、
- (16) 3 - ({4 - [5 - (ベンゾ [1, 3] ジオキソリル)] カルバモイルオキシメチル} フェニル) - 2 - イソプロポキシプロパン酸、
- (17) 3 - {3 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - プロピニルオキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (18) 3 - {[3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル - 4 - エトキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (19) 3 - (3 - {2 (R) - ヒドロキシ - 3 - [2 - ブロモ - 4 - メチルフェ

- ノキシ] プロポキシ] フェニル) - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (20) 3 - {[4 - (4 - エトキシフェニル) カルバモイルオキシメチル] フェニル} - 2 - イソプロポキシプロパン酸、
- (21) 2 - イソプロポキシ - 3 - [4 - (2 - {[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイルオキシ} エチル) フェニル] プロパン酸、
- (22) 3 - [3 - ([2, 4 - ジクロロベンゾイル] アミノメチル) - 4 - メトキシフェニル] - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (23) 3 - [3 - ([2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノメチル) - 4 - メトキシフェニル] - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (24) 2 - エトキシ - 3 - (2 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] エトキシ} - 4 - ピリジル) プロパン酸、
- (25) 3 - (2 - {2 - [4 - (第三ブチル) フェノキシ] エトキシ} - 4 - ピリジル) - 2 - エトキシプロパン酸、
- (26) 3 - (3 - [(2 - クロロ - 4 - プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル - 2, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - イソプロポキシプロパン酸、
- (27) 3 - (7 - [(2, 4 - ジクロロベンゾイル) アミノ] メチルベンゾ [b] フラン - 5 - イル) - 2 - イソプロポキシプロパン酸、
- (28) 3 - (7 - [(2 - クロロ - 4 - プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] フラン - 5 - イル) - 2 - イソプロポキシプロパン酸、
- (29) 2 - (3 - {[(2 - クロロ - 4 - プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル} - 4 - エトキシベンジル) テトラヒドロ - 2 - フランカルボン酸、
- (30) 2 - (3 - {[(2 - クロロ - 4 - プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル} - 4 - エトキシベンジル) テトラヒドロ - 2 - フランカルボン酸、
- (31) ピオグリタゾン、
- (32) ネットグリタゾン (Netoglitazone)、
- (33) テサグリタザール (Tesaglitazar)、
- (34) 5 - (2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イルメチル) - 2 - メトキシ

-N- (4-トリフルオロメチルベンジル) ベンズアミド、
 (35) 5- [4- (6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、
 (36) 4- [4- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸および
 (37) (4-メトキシフェノキシカルボニル-[4- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ] ベンジル] アミノ) 酪酸からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を意味する。

「PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物」の好適例としては

- (1) 2-イソプロポキシ-3- [3- ([4- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシエタンイミドイル) フェニル] プロパン酸、
- (2) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (R) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (3) 3- {3- [3- (4-クロロフェノキシ) -2 (R) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (4) 3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2 (S) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (5) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、
- (6) 3- (3- { [3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ] メチル} フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (7) ピオグリタゾン、
- (8) ネットグリタゾン (Netoglitzone)、
- (9) テサグリタザール (Tesaglitazar)、
- (10) 5- (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル) -2-メトキシ-N- (4-トリフルオロメチルベンジル) ベンズアミド、
- (11) 5- [4- (6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

(12) 4-[4-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸および

(13) (4-メトキシフェノキシカルボニル-[4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾ-4-イル)エトキシ]ベンジル)アミノ)酢酸

からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物があげられ、また好適な例として、

(1) 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシエタンイミドイル)フェニル]プロパン酸、

(2) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(S)-ヒドロキシプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(3) 3-(3-{2(R)-ヒドロキシ-3-[4-クロロフェノキシ]プロポキシ}フェニル)-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(4) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-ヒドロキシプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(5) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(6) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2(S)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(7) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(8) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(S)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(9) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(10) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2(S)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(11) 2(S)-イソプロポキシ-3-{3-[4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル]フェニル}プロパン酸、

- (12) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、
- (13) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、
- (14) 3- (3- { [3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ] メチル} フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (15) 3- { [3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ] フェニル} -2-イソプロポキシプロパン酸、
- (16) 3- ({4- [5- (ベンゾ [1, 3] ジオキソリル)] カルバモイルオキシメチル} フェニル) -2-イソプロポキシプロパン酸、
- (17) 3- {3- [3- (4-クロロフェニル) -2-プロピニルオキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (18) 3- { [3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (19) 3- (3- {2 (R) -ヒドロキシ-3- [2-ブromo-4-メチルフェノキシ] -プロポキシ} フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (20) 3- { [4- (4-エトキシフェニル) カルバモイルオキシメチル] フェニル} -2-イソプロポキシプロパン酸、
- (21) 2-イソプロポキシ-3- [4- (2- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイルオキシ} エチル) フェニル] プロパン酸、
- (22) 3- [3- ([2, 4-ジクロロベンゾイル] アミノメチル) -4-メトキシフェニル] -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (23) 3- [3- ([2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノメチル) -4-メトキシフェニル] -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (24) 2-エトキシ-3- (2- {2- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] エトキシ} -4-ピリジル) プロパン酸、
- (25) 3- (2- {2- [4- (第三ブチル) フェノキシ] エトキシ} -4-ピリジル) -2-エトキシプロパン酸、

(26) 3- (3- [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル-2, 4-ジメトキシフェニル) -2-イソプロポキシプロパン酸、

(27) 3- (7- [(2, 4-ジクロロベンゾイル) アミノ] メチルベンゾ [b] フラン-5-イル) -2-イソプロポキシプロパン酸、

(28) 3- (7- [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル) -2-イソプロポキシプロパン酸、

(29) 2- (3- { [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル} -4-エトキシベンジル) テトラヒドロ-2-フランカルボン酸および

(30) 2- (3- { [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル} -4-エトキシベンジル) テトラヒドロ-2-フランカルボン酸

からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物があげられ、より好適例としては、

(1) 2-イソプロポキシ-3- [3- ([4- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシエタンイミドイル) フェニル] プロパン酸、

(2) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (R) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(3) 3- {3- [3- (4-クロロフェノキシ) -2 (R) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(4) 3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2 (S) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(5) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸および

(6) 3- (3- { [3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ] メチル} フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物があげられ、

さらに好適な例としては、

3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2 (S) -フルオロプロ

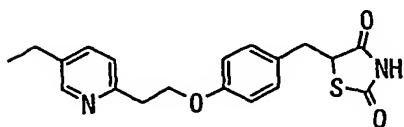
ロポキシ] フェニル) - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸および

3 - (3 - { [3 - トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ] メチル} フェニル) - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸

からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物があげられ、

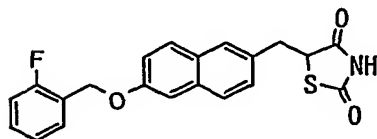
最も好適な例としては、3 - {3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェノキシ) - 2 (S) - フルオロプロポキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸もしくはその塩またはそれらの水和物があげられる。

ピオグリタゾンとは、式



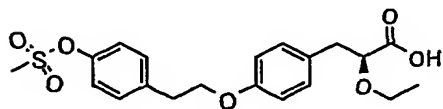
で表わされる化合物を意味する (Arzneim. Forsch / Drug Res. 40(I) p37 (1990))。

ネトグリタゾン (Netoglitazone) とは、式



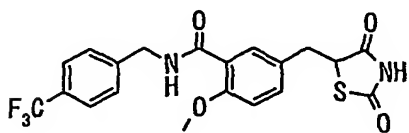
で表わされる化合物を意味する (EP604983 号公開公報, JP-A 6-247945 (1994) 号公開公報)。

テサグリタザール (Tesaglitazar) とは、式



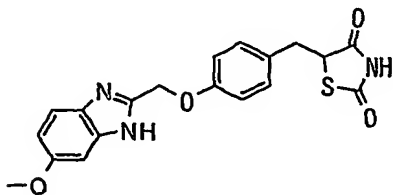
で表わされる化合物を意味する (W09962871 号公報)。

5 - (2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イルメチル) - 2 - メトキシ - N - (4 - トリフルオロメチルベンジル) ベンズアミドとは、式



で表わされる化合物を意味する (J. Med. Chem. (37) 3977-3985 (1994))。

5-[4-(6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンとは、式



で表わされる化合物を意味する (EP0745600 号公開公報, JP2000-001487 号公開公報)。

- (1) 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシエタンイミドイル)フェニル]プロパン酸
- (2) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(S)-ヒドロキシプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (3) 3-(3-{2(R)-ヒドロキシ-3-[4-クロロフェノキシ]プロポキシ}フェニル)-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (4) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-ヒドロキシプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (5) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (6) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2(S)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (7) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (8) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(S)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (9) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸
- (10) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2(S)-

フルオロプロポキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸

(11) 2 (S) - イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸

(12) 2 (S) - イソプロポキシ-3- {3- [(3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸

(13) 2 (S) - イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸

(14) 3- (3- {[3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ] メチル} フェニル) - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸

(15) 3- {[3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ] フェニル} - 2-イソプロポキシプロパン酸

(16) 3- ({4- [5- (ベンゾ [1, 3] ジオキソリル)] カルバモイルオキシメチル} フェニル) - 2-イソプロポキシプロパン酸

(17) 3- {3- [3- (4-クロロフェニル) - 2-プロピニルオキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸

(18) 3- {[3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸

(19) 3- (3- {2 (R) - ヒドロキシ-3- [2-ブロモ-4-メチルフェノキシ] プロポキシ} フェニル) - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸

(20) 3- {[4- (4-エトキシフェニル) カルバモイルオキシメチル] フェニル} - 2-イソプロポキシプロパン酸および

(21) 2-イソプロポキシ-3- [4- (2- {[4- (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイルオキシ} エチル) フェニル] プロパン酸

の合成法に関してはWO 02/100812号公報に記載がある。

(22) 3- [3- ([2, 4-ジクロロベンゾイル] アミノメチル) - 4-メトキシフェニル] - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸および

(23) 3- [3- ([2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノメチル) - 4-メトキシフェニル] - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸

の合成法に関してはWO 01/25181号公報に記載がある。

(24) 2-エトキシ-3-(2-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エトキシ}-4-ピリジル)プロパン酸および

(25) 3-(2-{2-[4-(第三ブチル)フェノキシ]エトキシ}-4-ピリジル)-2-エトキシプロパン酸

の合成法に関してはWO 02/79162号公報に記載がある。

(26) 3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-2,4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸

(27) 3-(7-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロパン酸および

(28) 3-(7-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロパン酸

の合成法に関してはWO 02/81428号公報に記載がある。

(29) 2-(3-{[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル}-4-エトキシベンジル)テトラヒドロ-2-フランカルボン酸および

(30) 2-(3-{[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル}-4-エトキシベンジル)テトラヒドロ-2-フランカルボン酸

の合成法に関してはWO 03/16265号公報に記載がある。

本明細書において表される「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などが挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。酸、塩基は、当該化合物1分子に対し0.1～5分子の適宜な比で塩を形成する。

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

無機塩基との塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などの

アルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

本発明の、PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物と他の炎症抑制作用を有する化合物（アミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物、抗TNF α 抗体、脳下垂体ホルモン、抗感染作用を有する化合物など）からなる炎症性腸疾患治療剤は、①PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物の単独投与による治療または他の炎症性腸疾患治療剤の単独投与による治療を上回る優れた治療効果を示す、②PPAR γ アゴニストまたは他の炎症性腸疾患治療剤に由来する副作用を軽減できる可能性がある、などの特徴を有する、潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患に優れた効果のある医薬を見出すことができた。

実施例

実験方法

既報(J Exp Med 2001; 193: p827-38、J Exp Med 2001; 193: p25-34)に従って麻酔下の雄性 Balb/c マウス（日本チャールズリバー、横浜）に 10%ピクリルスルホン酸 (TNBS) 溶液：エタノール=1：1 (v/v) を 0.08 ml 投与し、実験的大腸炎を誘発した。2 日後に大腸を採取し、管腔側に認められる潰瘍又は肥厚を伴った発赤部位の長さを測定し病変長とした。結果は対照群の平均病変長を 100%とし、被験化合物投与群の平均病変長を阻害率 (%) として表した。被験化合物は 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、ゾンデを用いて大腸炎誘発開始 2 日前より 1 日 1 回経口投与した。

化合物 1 とは、3- (3- { [3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボ

ニルアミノ] メチル} フェニル) - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸を意味する。

結果

表 1 は、ロジグリタゾン単独投与した場合の結果を示す。

表 2 は、化合物 1 を投与した場合の結果を示す。

表 3 は、スルファサラジン単独投与した場合の結果を示す。

表 4 は、シクロスポリン単独投与した場合の結果を示す。

表 5 は、化合物 1、スルファサラジン、シクロスポリンを併用した場合の結果を示す。

表 1

ロジグリタゾン (mg/kg/day)	阻害率 (%)
1	23
10	37

表 2

化合物 1 (mg/kg/day)	阻害率 (%)
0.3	8
1	21
3	38
10	34

表 3

スルファサラジン (mg/kg/day)	阻害率 (%)
100	40
300	35

表 4

シクロスポリン (mg/kg/day)	阻害率 (%)
20	54
30	57

表 5

化合物1 (3 mg/kg/day)	スルファサラジン (100 mg/kg/day)	シクロスポリン (20 mg/kg/day)	阻害率 (%)
(+)	(-)	(-)	29
(-)	(+)	(-)	43
(-)	(-)	(+)	54
(+)	(+)	(-)	71
(+)	(-)	(+)	71

以上の結果より、次の点を見出すことができた。

- ① PPAR γ アゴニストであるロジグリタゾン或いは化合物1、スルファサラジンまたはシクロスポリンを単独投与すると大腸炎は部分的に改善された。
- ② 化合物1とスルファサラジンを併用して投与した場合または化合物1とシクロスポリンを併用して投与した場合は、これら3種の被験化合物それぞれの単独投与を上回る大腸炎の改善を示した。
- ③ 化合物1、スルファサラジンまたはシクロスポリンについて、併用投与において検討した用量よりさらに高用量の改善作用を単独投与で検討したが、化合物1とスルファサラジンまたは化合物1とシクロスポリンを併用投与した際の改善作用と比較し劣っていた。

請求の範囲

1. (a) 活性成分としてアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物、抗TNF α 抗体、脳下垂体ホルモンおよび抗感染作用を有する化合物からなる群から選ばれる1または2以上の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分として1または2以上のPPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物(a)および化合物(b)を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤。

2. (a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物および抗TNF α 抗体からなる群から選ばれる1または2以上の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分としての1または2以上のPPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物(a)および化合物(b)を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤。

3. (a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体および免疫抑制作用を有する化合物からなる群から選ばれる1または2以上の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分としての1または2以上のPPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物(a)および化合物(b)を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤。

4. PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物が、白血球除去療法または顆粒球除去療法において用いるPPAR γ アゴニスト作用を有する化合物である、請求項1記載の炎症性腸疾患治療剤。

5. PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物が、

(1) 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシエタンイミドイル)フェニル]プロパン酸、

(2) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(S)-ヒドロキシプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(3) 3-(3-{2(R)-ヒドロキシ-3-[4-クロロフェノキシ]プロポ

- キシ} フェニル) - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (4) 3 - {3 - [3 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) - 2 (R) - ヒドロキシプロポキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (5) 3 - {3 - [3 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) - 2 (R) - フルオロプロポキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (6) 3 - {3 - [3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 (S) - フルオロプロポキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (7) 3 - {3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェノキシ) - 2 (R) - フルオロプロポキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (8) 3 - {3 - [3 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) - 2 (S) - フルオロプロポキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (9) 3 - {3 - [3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 (R) - フルオロプロポキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (10) 3 - {3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - シアノフェノキシ) - 2 (S) - フルオロプロポキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (11) 2 (S) - イソプロポキシ - 3 - {3 - [(4 - トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、
- (12) 2 (S) - イソプロポキシ - 3 - {3 - [(3 - トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、
- (13) 2 (S) - イソプロポキシ - 3 - {3 - [(4 - トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、
- (14) 3 - (3 - {[3 - トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ] メチル} フェニル) - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (15) 3 - {[3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル - 4 - エトキシ] フェニル} - 2 - イソプロポキシプロパン酸、
- (16) 3 - ({4 - [5 - (ベンゾ [1, 3] ジオキソリル)] カルバモイルオキシメチル} フェニル) - 2 - イソプロポキシプロパン酸、
- (17) 3 - {3 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - プロピニルオキシ] フェ

- ニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (18) 3 - {[3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル - 4 - エトキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (19) 3 - (3 - {2 (R) - ヒドロキシ - 3 - [2 - プロモ - 4 - メチルフェノキシ] プロポキシ} フェニル) - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (20) 3 - {[4 - (4 - エトキシフェニル) カルバモイルオキシメチル] フェニル} - 2 - イソプロポキシプロパン酸、
- (21) 2 - イソプロポキシ - 3 - [4 - (2 - {[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイルオキシ} エチル) フェニル] プロパン酸、
- (22) 3 - [3 - ([2, 4 - ジクロロベンゾイル] アミノメチル) - 4 - メトキシフェニル] - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (23) 3 - [3 - ([2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノメチル) - 4 - メトキシフェニル] - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸、
- (24) 2 - エトキシ - 3 - (2 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] エトキシ} - 4 - ピリジル) プロパン酸、
- (25) 3 - (2 - {2 - [4 - (第三ブチル) フェノキシ] エトキシ} - 4 - ピリジル) - 2 - エトキシプロパン酸、
- (26) 3 - (3 - [(2 - クロロ - 4 - プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル - 2, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - イソプロポキシプロパン酸、
- (27) 3 - (7 - [(2, 4 - ジクロロベンゾイル) アミノ] メチルベンゾ [b] フラン - 5 - イル) - 2 - イソプロポキシプロパン酸、
- (28) 3 - (7 - [(2 - クロロ - 4 - プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] フラン - 5 - イル) - 2 - イソプロポキシプロパン酸、
- (29) 2 - (3 - {[(2 - クロロ - 4 - プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル} - 4 - エトキシベンジル) テトラヒドロ - 2 - フランカルボン酸、
- (30) 2 - (3 - {[(2 - クロロ - 4 - プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル} - 4 - エトキシベンジル) テトラヒドロ - 2 - フランカルボン酸、

- (31) ピオグリタゾン、
 - (32) ネットグリタゾン (Netoglitazone)、
 - (33) テサグリタザール (Tesaglitazar)、
 - (34) 5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチルベンジル) ベンズアミド、
 - (35) 5-[4-(6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、
 - (36) 4-[4-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸および
 - (37) (4-メトキシフェノキシカルボニル-[4-[2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル) エトキシ]ベンジル]アミノ) 酢酸
- からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、請求項1~4いずれか1項記載の炎症性腸疾患治療剤。

6. PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物が、

- (1) 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル) ベンジル] オキシエタシイミドイル) フェニル] プロパン酸、
- (2) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ] フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (3) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ] フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (4) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2(S)-フルオロプロポキシ] フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (5) 2(S)-イソプロポキシ-3-{3-[4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ] メチル] フェニル} プロパン酸、
- (6) 3-(3-{[3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ] メチル} フェニル)-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (7) ピオグリタゾン、
- (8) ネットグリタゾン (Netoglitazone)、

- (9) テサグリタザール (T e s a g l i t a z a r)、
- (10) 5- (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル) -2-メトキシ-N- (4-トリフルオロメチルベンジル) ベンズアミド、
- (11) 5- [4- (6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、
- (12) 4- [4- (5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イルメトキシ) ベンジルオキシイミノ] -4-フェニル酪酸および
- (13) (4-メトキシフェノキシカルボニル- [4- [2- (5-メチル-2-フェニルオキサゾ-4-イル) エトキシ] ベンジル] アミノ) 酢酸
- からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、請求項1~4いずれか1項記載の炎症性腸疾患治療剤。

7. PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物が、

- (1) 2-イソプロポキシ-3- [3- ([4- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシエタンイミドイル) フェニル] プロパン酸、
- (2) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (S) -ヒドロキシプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (3) 3- (3- {2 (R) -ヒドロキシ-3- [4-クロロフェノキシ] プロポキシ} フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (4) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (R) -ヒドロキシプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (5) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (R) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (6) 3- {3- [3- (4-クロロフェノキシ) -2 (S) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (7) 3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2 (R) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (8) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (S) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(9) 3- {3- [3- (4-クロロフェノキシ) -2 (R) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(10) 3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2 (S) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(11) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、

(12) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、

(13) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸、

(14) 3- (3- {[3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ] メチル} フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(15) 3- {[3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ] フェニル} -2-イソプロポキシプロパン酸、

(16) 3- ({4- [5- (ベンゾ [1, 3] ジオキソリル)] カルバモイルオキシメチル} フェニル) -2-イソプロポキシプロパン酸、

(17) 3- {3- [3- (4-クロロフェニル) -2-プロピニルオキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(18) 3- {[3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(19) 3- (3- {2 (R) -ヒドロキシ-3- [2-プロモ-4-メチルフェノキシ] プロポキシ} フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(20) 3- {[4- (4-エトキシフェニル) カルバモイルオキシメチル] フェニル} -2-イソプロポキシプロパン酸、

(21) 2-イソプロポキシ-3- [4- (2- {[4- (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイルオキシ} エチル) フェニル] プロパン酸、

(22) 3- [3- ([2, 4-ジクロロベンゾイル] アミノメチル) -4-メトキシフェニル] -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

- (23) 3-[3-([2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (24) 2-エトキシ-3-(2-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エトキシ}-4-ピリジル)プロパン酸、
- (25) 3-(2-{2-[4-(第三ブチル)フェノキシ]エトキシ}-4-ピリジル)-2-エトキシプロパン酸、
- (26) 3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-2,4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸、
- (27) 3-(7-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロパン酸、
- (28) 3-(7-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロパン酸、
- (29) 2-(3-{[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル}-4-エトキシベンジル)テトラヒドロ-2-フランカルボン酸および
- (30) 2-(3-{[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル}-4-エトキシベンジル)テトラヒドロ-2-フランカルボン酸
- からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、請求項1~4いずれか1項記載の炎症性腸疾患治療剤。

8. PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物が、

- (1) 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシエタンイミドイル)フェニル]プロパン酸、
- (2) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (3) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (4) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2(S)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(5) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ) メチル] フェニル} プロパン酸および

(6) 3- (3- {[3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ] メチル} フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、請求項1~4いずれか1項記載の炎症性腸疾患治療剤。

9. PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物が、3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2 (S) -フルオロプロポキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸もしくはその塩またはそれらの水和物である、請求項1~4いずれか1項記載の炎症性腸疾患治療剤。

10. アミノサリチル酸誘導体が

- ①スルファサラジン、
- ②メサラジン (Mesalazine)、
- ③オルサラジン (Olsalazine) または
- ④バルサラジド (Balsalazide)

である、請求項1~3いずれか1項記載の炎症性腸疾患治療剤。

11. 抗炎症糖質コルチコイドが

- ①プレドニゾン、
- ②ベタメサゾン、
- ③ヒドロコルチゾン、
- ④酢酸コルチゾン、
- ⑤メチルプレドニゾン、
- ⑥プレドニゾンまたは
- ⑦ブデソニド (Budesonide)

である、請求項1または2項記載の炎症性腸疾患治療剤。

12. 免疫抑制作用を有する化合物が

- ①シクロスポリン、
- ②アザチオプリン、

- ③6-メルカプトプリン、
- ④タクロリムスまたは
- ⑤メトトレキセート

である請求項1～3いずれか1項記載の炎症性腸疾患治療剤。

13. 抗TNF α 抗体が

- ①インフリキシマブ (Infliximab)、
- ②エタネルセプト (Etanercept)、
- ③CDP-571、
- ④アダリムマブ (Adalimumab) または
- ⑤CDP-870

に含まれる抗体である、請求項1または2記載の炎症性腸疾患治療剤。

14. 抗感染作用を有する化合物が

- ①メトロニダゾール、
- ②クラリスロマイシン、
- ③トブラマイシン、
- ④塩酸シプロフロキサシン、
- ⑤アンピシリン
- ⑥セファゾリン
- ⑦オフロキサシンまたは
- ⑧レボフロキサシン

である、請求項1記載の炎症性腸疾患治療剤。

15. 脳下垂体ホルモンが、酢酸テトラコサクチドである請求項1記載の炎症性腸疾患治療剤。

16. アミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制作用を有する化合物および抗TNF α 抗体からなる群が、スルファサラジン、メサラジン (Mesalazine)、プレドニゾロン、ベタメサゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、シクロスポリンおよびタクロリムスからなる群である請求項2記載の炎症性腸疾患治療剤。

17. アミノサリチル酸誘導体および免疫抑制作用を有する化合物からなる群から選ばれる1の炎症抑制作用を有する化合物が、スルファサラジンまたはシクロスポリンである請求項3記載の炎症性腸疾患治療剤。

18. (a) 活性成分としてスルファサラジンおよびシクロスポリンからなる群から選ばれる1の炎症抑制作用を有する化合物と (b) 活性成分として3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2-(S)-フルオロプロポキシ]フェニル}-2-(S)-イソプロポキシプロパン酸もしくはその塩またはそれらの水和物であるPPAR γ アゴニスト作用を有する化合物を組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、化合物(a)および化合物(b)を同時に、別々にまたは経時的に使用する、炎症性腸疾患治療剤。

19. 炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎である請求項1~17いずれか1項記載の治療剤。

20. 炎症性腸疾患が、クローン病である請求項1~17いずれか1項記載の治療剤。

21. 請求項1に記載した化合物(a)および化合物(b)との組み合わせよりなる炎症性腸疾患治療剤。

22. 化合物(a)および化合物(b)との組み合わせが、同時または別々に投与することである、請求項21に記載した治療剤。

23. 化合物(a)および化合物(b)との組み合わせが、経時的に投与することである、請求項21に記載した治療剤。

24. 請求項1に記載した化合物(a)および化合物(b)との組み合わせの、炎症性腸疾患治療剤製造の為の用途。

25. 化合物(a)および化合物(b)との組み合わせが、同時または別々に投与することである、請求項24に記載した用途。

26. 化合物(a)および化合物(b)との組み合わせが、経時的に投与することである、請求項24に記載した用途。

27. 請求項1に記載した化合物(a)および化合物(b)との組み合わせの薬理学的有効量を患者に投与して、炎症性腸疾患を治療する方法。

28. 化合物（a）および化合物（b）を同時または別々に投与する、請求項27に記載した方法。

29. 化合物（a）および化合物（b）を経時的に投与する、請求項27に記載した方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003662

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K45/00, A61P1/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K45/00, A61P1/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	James D. Lewis et al., An Open-Label Trial of the PPAR Ligand Rosiglitazone for Active Ulcerative Colitis, The American Journal of Gastroenterology, Vol.96, No.12, pages 3323 to 3328	1-4, 19, 21-26 5-18, 20
Y	WO 02/100812 A (Eisai Co., Ltd.), 19 December, 2002 (19.12.02), Full text & EP 1380562 A & US 2004102634 A	5-8, 18
Y	Hitoshi ASAKURA, "Toppatsusei Enshosei Choshikkan ni Taisuru Men'ekigakuteki Chiryoho no Genjo", Igaku no Ayumi, Vol.178, No.9, pages 519 to 522, 1996	9-18, 20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
31 May, 2004 (31.05.04)

Date of mailing of the international search report
15 June, 2004 (15.06.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003662

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Akihiro MUNEKATA et al., "Kaiyosei Daichoen no Shindan to Naika Chiryo no Genjo", Igaku no Ayumi Vol.178, No.9, pages 491 to 495, 1996	9-18,20
Y	Tadao BABA et al., "Crohn-byo no Shindan to Chiryo no Genjo", Igaku no Ayumi, Vol.178, No.9, pages 496 to 501, 1996	9-18,20
A	Pierre Desreumaux et al., Attenuation of Colon Inflammation through Activators of the Retinoid X Receptor (RXR)/Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPAR γ), Heterodimer: A Basis for New Therapeutic Strategies, J.Exp.Med., Vol.193, No.7, pages 827 to 838, 2001	1-26
A	Chinyu G. Su., A novel therapy for colitis utilizing PPAR- γ ligands to inhibit the epithelial inflammatory response, J.Clin.Invest., Vol.104, pages 383 to 389, 1999	1-26
A	Ligands for Peroxisome Proliferator-activated Receptors α and γ Inhibit Chemically Induced Colitis and Formation of Avariant Crypt Foci in Rats, Cancer Research, Vol.61, pages 2424 to 2428 2001	1-26
A	N. MATSUHASHI et al., PPAR γ agonists for intestinal ischaemia, LANCET, Vol.358, pages 75 to 76, 2001	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003662

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 27 to 29

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 27 to 29 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 45/00, A61P 1/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 45/00, A61P 1/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	James D. Lewis et al., An Open-Label Trial of the PPAR Ligand Rosiglitazone for Active Ulcerative Colitis, The American Journal of Gastroenterology, Vol.96, No.12, p. 3323-3328	1-4, 19, 21-26 5-18, 20
Y	WO 02/100812 A (エーザイ株式会社) 2002. 12. 19, 全文 &EP1380562 A &US 2004102634 A	5-8, 18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 05. 2004

国際調査報告の発送日

15. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子

4C

9261

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	朝倉 均, 特発性炎症性腸疾患に対する免疫学的治療法の現状, 医学のあゆみ, Vol.178, No.9, p.519-522, 1996	9-18, 20
Y	棟方昭博ら, 潰瘍性大腸炎の診断と内科治療の現状, 医学のあゆみ, Vol.178, No.9, p.491-495, 1996	9-18, 20
Y	馬場忠雄ら, C r o h n 病の診断と治療の現状, 医学のあゆみ, Vol.178, No.9, p.496-501, 1996	9-18, 20
A	Pierre Desreumaux et al., Attenuation of Colon Inflammation through Activators of the Retinoid X Receptor (RXR) / Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPAR γ) Heterodimer: A Basis for New Therapeutic Strategies, J. Exp. Med., Vol.193, No.7, p.827-838, 2001	1-26
A	Chinyu G.Su, A novel therapy for colitis utilizing PPAR- γ ligands to inhibit the epithelial inflammatory response, J. Clin. Invest., Vol.104, p.383-389, 1999	1-26
A	Ligands for Peroxisome Proliferator-activated Receptors α and γ Inhibit Chemically Induced Colitis and Formation of Aversant Crypt Foci in Rats, Cancer Research, Vol.61, p.2424-2428, 2001	1-26
A	N Matsushashi et al., PPAR γ agonists for intestinal ischaemia, LANCET, Vol.358, p.75-76, 2001	1-26

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 27-29 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲27-29に記載は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。